

Pere Clavé, Jan Tack

Ефективність отилонію броміду у лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) – це хронічний циклічний рецидивуючий функціональний розлад, який супроводжується абдомінальним боєм (АБ), асоційованим із порушенням нормального спорожнювання кишечника або здуттям живота. СПК виявляють в 11,5% жителів Європи (Hunjin et al., 2003). Слід зазначити, що ця патологія негативно впливає на якість життя пацієнта, призводить до зниження працездатності та збільшення витрат на систему охорони здоров'я. Незважаючи на наявність чітких діагностичних критеріїв СПК (відповідно до Римського консенсусу), частота «невиявленого» діагнозу становить близько 50% (Hunjin et al., 2003). Крім того, досі немає чітких рекомендацій щодо фармакотерапії при СПК, у яких би були наведені конкретні показання, дози та режими застосування лікарських препаратів.

Отилонію бромід (ОБ) – це міотропний спазмолітик, який належить до класу дериватів амонію. Завдяки фармакодинамічним і фармакокінетичним властивостям препарат успішно застосовується для лікування пацієнтів із СПК. ОБ характеризується мінімальною системною абсорбцією, що зумовлює сприятливий профіль безпеки цього лікарського засобу.

Результати недавно проведеного клінічного дослідження показали, що ОБ має такий самий профіль безпеки та переносимості, як плацебо (Clavé et al., 2011). У дослідженні *in vitro* (використовували культуру клітин гладеньких м'язів товстої кишки людини) виявлено, що виражений спазмолітичний ефект ОБ зумовлений інгібуванням кальцієвих каналів L-типу, а також пригніченням тахікінінових і мускаринових рецепторів (Martinez-Cutillas et al., 2013). Взаємодія ОБ з тахікініновими рецепторами NK1/NK2 аферентних нервових закінчень впливає на висцеральну гіперчутливість – один із ключових механізмів розвитку СПК (Rychter et al., 2014).

Для аналізу ефективності ОБ у пацієнтів із СПК ми обрали три рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих дослідження:

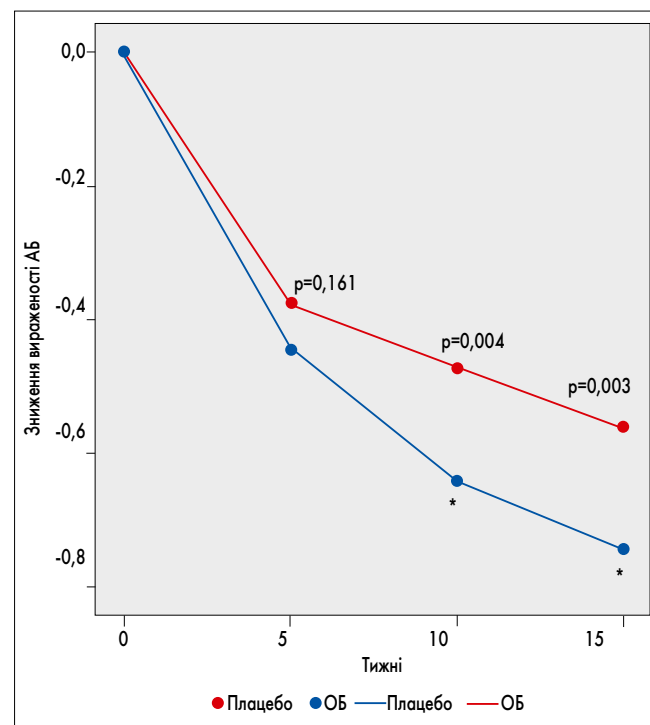


Рис. 1. Динаміка вираженості АБ на тлі застосування плацебо та ОБ

* $p < 0,05$ у загальній лінійній моделі [значне відхилення на 10-му і 15-му тижнях лікування].

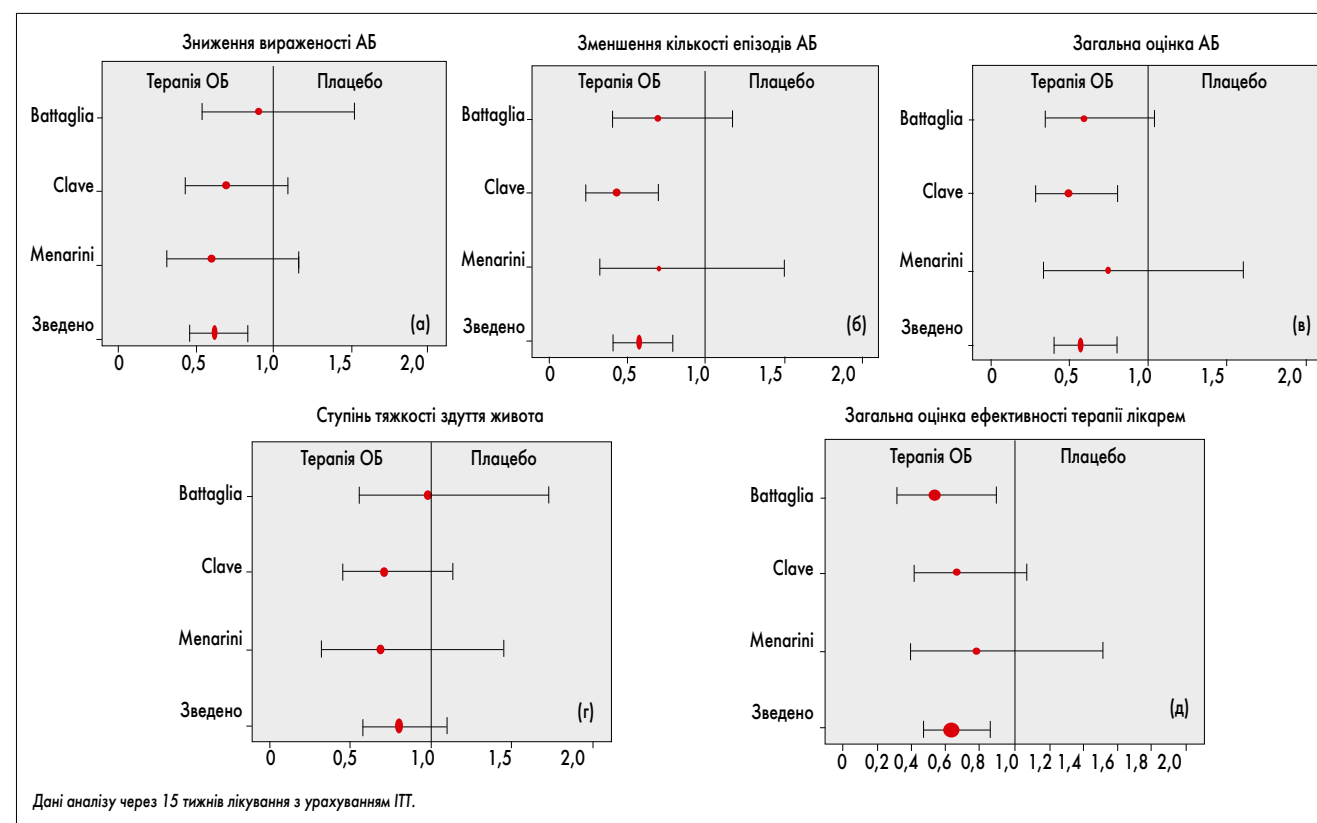


Рис. 2. Деревовидна діаграма (forest plot) – результати зведеного аналізу первинних показників ефективності (Battaglia et al., 1998; Clavé et al., 2011; Menarini IFR, 2012)

На рис. 2а продемонстровано, що в аспекті зниження вираженості АБ препарат ОБ забезпечує кращий терапевтичний ефект порівняно з плацебо (за опитуванням пацієнтів).

ОБ та частота епізодів АБ

Як і у випадку зниження вираженості АБ, помітне зменшення частоти епізодів АБ на тлі прийому ОБ спостерігалось на 10-му і 15-му тижнях (пацієнти, які отримували плацебо, повідомили про зменшення частоти епізодів АБ уже на 5-й тиждень, проте цей ефект не був тривалим). Співвідношення пацієнтів групи ОБ/плацебо (%) із позитивним терапевтичним ефектом в аспекті частоти епізодів АБ було таким: 54,5/47,4 на 5-му тижні; 67,4/58,6 на 10-му тижні; 73,0/60,6 на 15-му тижні. Таким чином, ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект щодо зменшення частоти епізодів АБ (рис. 2б).

ОБ та загальна оцінка АБ

Зниження вираженості АБ за загальною оцінкою спостерігалось в обох групах, проте на 10-му та 15-му тижнях лікування кращі результати виявлені в учасників, котрі приймали ОБ (за ANOVA). Співвідношення пацієнтів, що відповіли на терапію ОБ/плацебо (%) за загальною оцінкою АБ було таким: 60,5/54,9 на 5-му тижні; 71,8/62,4 на 10-му тижні; 77,2/65,8 на 15-му тижні лікування. Тобто ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект за загальною оцінкою АБ (рис. 2в).

Вплив ОБ на частоту та консистентність випорожнень

В обох групах спостерігалась нормалізація частоти випорожнень без істотних відмінностей у часі протягом періоду спостереження. Частка пацієнтів, у яких нормалізувалась консистентність випорожнень, була більшою у групі, що приймала ОБ, порівняно з плацебо: на 5-му тижні 61,6% пацієнтів з групи ОБ та 53,9% – з групи плацебо повідомили про нормалізацію консистентності калу ($p=0,043$), через 15 тижнів лікування 74,8% хворих з групи ОБ та 68,5% з групи плацебо повідомили про позитивний ефект ($p=0,084$).

ОБ та здуття живота

Про зменшення метеоризму пацієнти групи плацебо повідомили уже на 5-му тижні лікування. Проте під час наступних візитів (на 10-му та 15-му тижнях) частка пацієнтів з позитивною динамікою була вищою у групі ОБ.

Співвідношення пацієнтів групи ОБ/плацебо (%) із позитивною терапевтичною відповіддю щодо зменшення метеоризму було таким: 43,8/40,8 на 5-му тижні; 57,7/49,1 на 10-му тижні; 59,2/53,7 на 15-му тижні. Отже, ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект щодо зменшення метеоризму через 15 тижнів лікування (рис. 2г).

Оцінка ефективності терапії ОБ лікарями

Згідно з оцінками лікарів, співвідношення пацієнтів з групи ОБ/плацебо (%), у яких було відмічено регрес симптомів СПК, становило 62,6/46,5 на 5-му тижні; 74,6/59,7 на 10-му тижні і 79,1/67,3 на 15-му тижні лікування. На тлі прийому ОБ загальна ефективність терапії була оцінена як відмінна у 38,5% хворих на 5-му тижні, у 55,0% – на 10-му тижні і у 63,9% на 15-му тижні. На рис. 2д продемонстровано терапевтичні ефекти ОБ і плацебо за загальною оцінкою стану пацієнта лікарем.

Обговорення

Проведений аналіз трьох досліджень дав змогу продемонструвати, що ОБ є ефективнішим за плацебо у лікуванні пацієнтів з СПК (за оцінкою лікаря та самого пацієнта). Пацієнти, які приймали ОБ, відзначали зниження вираженості симптомів СПК на 10-му тижні лікування, найбільш вираженим терапевтичний ефект був на 15-му тижні лікування і утримувався надалі.

Об'єднаний аналіз клінічних випробувань підкріплений потужною базою, в основі якої лежать 3 незалежних наукових дослідження зі спільним дизайном, використання показника ІТТ (з англ. intention-to-treat – намір лікувати, термін означає аналіз результатів дослідження з моменту рандомізації пацієнтів), сувору оцінку ефекту плацебо, дотримання критеріїв включення/виключення, оцінка динаміки перебігу СПК лікарем і пацієнтом, застосування статистичних методів аналізу результатів.

Ефективність ОБ у лікуванні пацієнтів із СПК пов'язана з його фармакодинамічними характеристиками, завдяки яким препарат знижує підвищену больову чутливість і нормалізує моторику кишечника (Drossman et al., 2002). Висцеральна гіперчутливість асоційована з вираженістю АБ, а розлад моторики кишечника – з частотою епізодів АБ і порушенням транзитної функції травного каналу (Kanazawa et al., 2008). Виникнення АБ зумовлене подразненням нервових закінчень, розташованих у стінці кишечника, внаслідок сильного тонічного або фазного скорочення у разі низького порогу больової чутливості (Clavé, 2011). ОБ діє на гладенькі м'язи, аферентні нервові закінчення, тим самим регулюючи моторику кишечника (Rychter et al., 2014). Результати наукових досліджень свідчать, що на тлі лікування ОБ знижується висцеральна гіперчутливість кишечника у пацієнтів при балонній дилатації прямої кишки та хворих із СПК (Baldi et al., 1992; Czimmer et al., 2001). Сильний терапевтичний ефект ОБ зумовлений комплексною дією засобу: нормалізацією посиленних перистальтичних рухів кишечника та пригніченням ноцицепторів у його стінці.

Ther Adv Gastroenterol, 2017, Vol. 10(3): 311-322.

Переклада з англ. Ілона Цюпа

Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься²

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Бер 125,12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10

2. Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome Aliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» –
Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**